



**HAL**  
open science

## Les troubles bipolaires : de l'humeur aux émotions

Chantal Henry, Mathilde Bigot, Pierre-Marie Lledo, Mariana Alonso

► **To cite this version:**

Chantal Henry, Mathilde Bigot, Pierre-Marie Lledo, Mariana Alonso. Les troubles bipolaires : de l'humeur aux émotions. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2022, 206 (3), pp.286-291. 10.1016/j.banm.2021.05.026 . pasteur-04130755

**HAL Id: pasteur-04130755**

**<https://pasteur.hal.science/pasteur-04130755>**

Submitted on 22 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Les troubles bipolaires : de l'humeur aux émotions\***  
*Bipolar disorders: from mood to emotion*

Chantal Henry<sup>1,2,3</sup>, Mathilde Bigot<sup>1,4</sup>, Pierre-Marie Lledo<sup>1</sup>, Mariana Alonso<sup>1</sup>

1. Unité perception et mémoire, Institut Pasteur, UMR3571, CNRS, Paris, France

2. Université de Paris, Paris, France

3. Pôle Hospitalo-Universitaire psychiatrie Paris 15, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Site Sainte-Anne, Paris, France

4. Collège doctoral, Sorbonne Université, Paris, France

Corresponding author: Chantal Henry (ch.henry@ghu-paris.fr)

Adresse postale : 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France

Téléphone : +33 1 45 65 84 52

\*Séance du 15/02/2022

## Résumé

Les troubles bipolaires sont caractérisés par une alternance de phases dépressives et d'exaltations. Il s'agit d'une pathologie fréquente, survenant chez l'adulte jeune, qui peut avoir un l'impact considérable sur le fonctionnement des patients du fait de la fréquence et de la sévérité des épisodes, des comorbidités psychiatriques et somatiques, des symptômes résiduels ou encore de l'altération des fonctions cognitives. Le risque majeur est le suicide. Son traitement repose sur la prescription de régulateurs de l'humeur et des prises en charge psychothérapeutiques. La pathophysiologie implique des interactions gènes-environnement et au niveau cérébral est sous-tendue par des anomalies du système cortico- limbique. A l'heure actuelle, les modèles animaux qui permettraient de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires sont imparfaits car ils n'explorent qu'une partie limitée des dimensions qui constituent les troubles. L'évaluation de l'humeur du fait de son caractère subjectif est le propre de l'Homme et n'est donc pas accessible à l'expérimentation animale. Nous souhaitons montrer l'intérêt d'étudier à la fois chez l'homme et chez l'animal les biais émotionnels, en évaluant les biais d'attribution de valence en réponse à des stimuli hédoniques, qui sont quantifiables chez l'animal par les comportements d'approche et d'évitement. Nous proposons ainsi un nouveau modèle des troubles bipolaires basé non plus sur l'humeur mais sur l'étude des réponses émotionnelles tenant compte de leur intensité et valence.

Mots clefs : Troubles de l'humeur ; Thérapie centrée sur les émotions ; Système limbique

## Abstract

Bipolar disorders are characterized by alternating depressive and exaltation phases. It is a common disorder, occurring in young adults, which can have a considerable impact on the patients' functioning due to the frequency and severity of the episodes, but also to psychiatric and somatic comorbidities, residual symptoms or altered cognitive functions. The major risk is suicide. Its treatment is based on the prescription of mood stabilizers and psychotherapeutic interventions. The pathophysiology relies on gene-environment interactions and at brain level is underpinned by abnormalities in the cortico- limbic system. Animal models that would allow a better understanding of cellular and molecular mechanisms are imperfect because they only explore a limited part of the dimensions that constitute the disorder. The evaluation of mood, because of its subjective character, is unique to humans and is therefore not accessible to animal experimentation. In a recent review, we have shown the interest of studying emotional biases in both humans and animals, quantifying the biases in attributing valence in response to emotional stimuli, for instance with approach and avoidance behaviours. We propose a new model of bipolar disorders no longer based on mood but on the study of emotional responses integrating their intensity and valence.

Keywords: Mood Disorders ; Emotion-Focused Therapy ; Limbic System

## **Les troubles bipolaires en quelques chiffres**

Le trouble bipolaire, ancienne psychose maniaco-dépressive, est une maladie fréquente avec une prévalence de 2 à 4 % en fonction de la sévérité des troubles [1]. Elle est caractérisée par la récurrence de phases de dépression, d'exaltation maniaque ou hypomane, ou encore d'états mixtes, qui associent des symptômes dépressifs et maniaques) [2]. La présence d'épisodes maniaques ou mixtes définit les troubles bipolaires de type I, alors que les troubles de type II sont caractérisés par des épisodes d'exaltation de moindre intensité, qualifiés d'hypomanie. Entre les épisodes, les patients peuvent avoir des phases de rémission plus ou moins longues et de plus ou moins bonne qualité [3]. Certains patients présentent des symptômes subsyndromiques ou des comorbidités qui impactent leur fonctionnement global [4,5]. Il s'agit d'une pathologie débutant la plupart du temps chez l'adulte jeune mais il se passera en moyenne dix ans entre le début des troubles et le diagnostic, qui ne débouche malheureusement pas toujours sur des prises en charge en accord avec les recommandations internationales [6]. En effet, la grande hétérogénéité des troubles et les nombreuses pathologies associées rendent parfois leur prise en charge complexe. Ceci explique en partie que l'espérance de vie des patients bipolaires est réduite de dix ans, du fait du taux élevé de suicide (15 % décèdent par suicide), mais également des comorbidités psychiatriques (addictions, troubles anxieux) ou somatiques (diabète, pathologie cardio-vasculaires...) [7,8]. Le traitement repose sur des thymorégulateurs au long cours et des prises en charge psychothérapeutiques. Malgré cela, les rechutes peuvent être fréquentes et impacter le devenir du patient.

Les défis concernant cette pathologie sévère et fréquente sont :

- Améliorer la précocité du diagnostic et les prises en charge
- Comprendre la physiopathologie afin de développer des traitements plus spécifiques

## **Améliorer le diagnostic et les prises en charge**

Il s'agit de troubles débutants généralement vers l'âge de 25 ans, bien qu'il existe des formes à début plus précoce à l'adolescence, voire chez l'enfant, et des formes plus tardives. A l'heure actuelle, le retard au diagnostic en moyenne de dix ans est causé par plusieurs facteurs. Les formes débutant par des épisodes dépressifs ou à polarité dépressive prédominante sont plus difficiles à diagnostiquer car la polarité exaltée est absente ou discrète [6]. Au-delà du diagnostic de la pathologie, il est important d'évaluer les caractéristiques

cliniques ainsi que les comorbidités tant psychiatriques que somatiques pour orienter vers des prises en charge plus spécifiques et aider les patients à organiser leur parcours de soin [8–11]. Le traitement repose sur les régulateurs de l’humeur ou thymorégulateurs dont il existe trois classes, le lithium, les anticonvulsivants et les antipsychotiques qui sont prescrits seuls ou en association [12,13]. Lors de phase dépressive, des antidépresseurs peuvent être ajoutés mais généralement de manière ponctuelle. La prescription d’antidépresseurs au long cours favorise le risque de virage de l’humeur et la survenue de cycle rapide [12,13]. La polarité prédominante des épisodes et le risque suicidaire sont également à prendre en compte dans le choix du traitement pharmacologique, avec une préférence pour le lithium lorsque le risque suicidaire est élevé [14].

A l’heure actuelle, il n’existe pas de biomarqueur, le diagnostic reposant uniquement sur la clinique et l’anamnèse des troubles. En France, un réseau de centres de recours a été développé pour une aide au diagnostic et à la prise en charge [15]. Les nouvelles technologies pourraient devenir de nouveaux supports au diagnostic et à la prise en charge en enregistrant des données de manière continue [16]. Ainsi, de nombreuses applications sur smartphone ont vu le jour pour aider les patients à suivre leurs variations de l’humeur et à repérer précocement de nouvelles décompensations. Cependant, il est important que des études rigoureuses soient menées afin d’évaluer l’intérêt et la fiabilité de ce type d’outils avant d’envisager leur utilisation à grande échelle [17].

### **État des connaissances sur la physiopathologie**

Les connaissances actuelles reposent principalement sur la génétique et l’imagerie cérébrale. Nous évoquerons les données les plus marquantes dans ces différents domaines. Comme dans la plupart des pathologies psychiatriques, il existe des facteurs génétiques et environnementaux [18]. Un enfant d’un parent atteint de trouble bipolaire a un risque environ dix fois plus élevé de développer la maladie et l’héritabilité du trouble est estimée à plus de 80 %. La composante génétique repose sur des gènes multiples ayant chacun un effet modéré. Ainsi les études d’association pangénomique (GWAS), qui permettent d’identifier sans a priori (contrairement aux études gènes candidats) des variations génétiques fréquentes sur l’ensemble du génome associées à une maladie, ont identifié de multiples *loci* de susceptibilité dont la plupart ne sont pas spécifiques mais sont communs à diverses pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie, le déficit attentionnel ou l’autisme [19]. De rares variants délétères pourraient jouer un rôle dans certains cas de troubles bipolaires, mais leur identité et leur contribution globale à la maladie restent floues. Les voies

impliquées dans la prédisposition génétique aux troubles bipolaires comprennent la régulation hormonale, les canaux calciques, les seconds messagers, la signalisation du glutamate ainsi que le développement neuronal [20]. Certaines circonstances environnementales, en modulant l'expression de ces gènes, favorisent l'émergence du trouble ou des formes plus sévères. Parmi ces facteurs environnementaux, les traumatismes psychologiques dans l'enfance, la prise de toxique ou des incidents obstétricaux sont reconnus comme ayant un impact sur le développement et/ou la sévérité de la maladie [21,22].

Il résulte de ces facteurs des modifications de certains circuits cérébraux touchant notamment la sphère émotionnelle, aussi bien en termes structural que fonctionnel. Ainsi, globalement, les systèmes de contrôles préfrontaux, notamment le cortex orbitofrontal et le cingulaire antérieur, présentent un déficit d'inhibition sur des structures plus profondes comme l'amygdale ou l'hippocampe [23]. Cependant, l'imagerie cérébrale ne nous livre qu'une connaissance très parcellaire de la physiopathologie, sans accès à l'échelon cellulaire et moléculaire. Pourtant, les avancées fantastiques des neurosciences en préclinique de ces deux dernières décennies, reposant notamment sur la possibilité de manipuler des neurones très ciblés par des modifications génétiques spécifiques, permettent d'explorer les mécanismes intimes des comportements et de leurs altérations chez des animaux libres de tout mouvement. Pour bénéficier de ces avancées, il est nécessaire d'avoir des modèles animaux de troubles de l'humeur valides, sur lesquels nous reviendrons dans le chapitre suivant.

### **De l'humeur aux émotions**

L'humeur est le critère principal de toutes les classifications pour définir les états thymiques survenant au cours des troubles bipolaires. Le Larousse définit l'humeur comme un état affectif qui s'installe généralement dans une certaine durée et ayant des variations entre tonalités agréable et désagréable. Ces états relativement mal définis et de durées variables sont peu compatibles avec les paradigmes de recherche clinique utilisant l'imagerie fonctionnelle. De plus, explorer l'humeur dans des modèles animaux est impossible car elle est propre à la nature humaine du fait de sa subjectivité. Ce constat nous a incité à réfléchir aux composants essentiels qui participent à générer cette humeur et qui pourraient servir de relais pour explorer les fonctions cérébrales sous-tendant ces variations affectives. De manière évidente, nous nous sommes tournés vers les émotions tant l'humeur est liée à la manière de ressentir les émotions. L'étude des émotions est facilitée par des critères permettant de les définir et donc de les caractériser. Les émotions sont des réponses brèves à des stimuli, suffisamment marquants pour déclencher des changements physiologiques destinés à réagir

par un comportement adapté [24,25]. Elles sont caractérisées selon deux dimensions : l'intensité et la valence, c'est-à-dire la valeur hédonique attribuée aux stimuli [26]. Ces réponses émotionnelles universelles peuvent être étudiées aussi bien chez l'homme que chez l'animal en évaluant chez ces derniers les comportements de fuite ou d'approche qu'elles déclenchent en fonction de leur caractère plaisant ou déplaisant.

A partir de données de la littérature et de nos travaux de recherche, nous avons proposé un nouveau modèle pour les troubles bipolaires, non plus défini par l'humeur mais par les émotions [27]. Selon ce modèle, toutes les phases thymiques peuvent être décrites selon leurs réponses émotionnelles associées. Ainsi, les états maniaques et hypomanes sont caractérisés par des réponses émotionnelles plus intenses qu'habituellement, associées à un biais émotionnel positif. A savoir, les stimuli neutres sont perçus comme plus plaisants, les stimuli positifs deviennent plus « récompensants » et orientent les comportements vers la recherche de plaisirs, tandis que les stimuli négatifs sont ressentis comme moins aversifs, entraînant une possible plus grande prise de risques. Au contraire, les dépressions sont sous-tendues par une abrasion globale de la capacité à éprouver les émotions. A cela s'ajoute un biais émotionnel négatif associant une moindre valeur hédonique aux stimuli plaisants, pouvant déboucher sur une anhédonie (impossibilité à éprouver du plaisir). Les stimuli négatifs, quant à eux, sont plus aversifs. Il semble que lorsqu'il existe une abrasion des affects, la capacité à ressentir des émotions négatives soit conservée plus longtemps. Dans une approche phylogénétique, on peut supposer qu'il s'agit d'un processus de préservation des espèces pour maintenir le plus longtemps possible les comportements de fuite face aux dangers. Notre modèle permet de distinguer des états dépressifs avec caractères de mixité qui se distinguent des dépressions classiques par une intensité émotionnelle augmentée. Cet élément pourrait être un facteur d'orientation du choix thérapeutique, les antipsychotiques étant particulièrement efficace pour atténuer l'intensité des émotions. Les états maniaques avec caractéristiques de mixité partagent cette même intensité des réponses émotionnelles mais la tonalité globale des affects est positive.

L'intérêt de ce modèle est multiple. D'une part, il permet de donner des définitions plus cohérentes des états mixtes, qui dans les classifications actuelles sont inopérantes. Cela conduit à de grandes variations dans l'estimation de la fréquence des états mixtes en fonction des évaluateurs [29]. D'autre part, il pourrait servir de base à une stratification des traitements. Les recommandations internationales sont à l'heure actuelle très décevantes pour le traitement pharmacologique des dépressions bipolaires, proposant sans distinction des molécules très variées avec parfois des mécanismes d'action opposés. Ainsi, au-delà des

thymorégulateurs classiques tels que le lithium ou l'acide valproïque préconisés en première intention, il est possible de prescrire des antipsychotiques qui ont tous des propriétés antagonistes dopaminergiques, ou des antidépresseurs dont la plupart ont une action favorisant la libération des monoamines, sérotoninergique, noradrénergique, voire ayant une action pro-dopaminergique [30]. L'usage des molécules ayant des profils pharmacologiques aussi différents souligne l'hétérogénéité des tableaux cliniques des dépressions bipolaires et de leurs physiopathologies sous-jacentes. Enfin, ce modèle permet de développer des tests translationnels et donc d'étudier chez l'animal les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les troubles bipolaires.

### **Modèles animaux des troubles bipolaires**

A l'heure actuelle, aucun modèle animal n'est capable de reproduire la cyclicité des troubles bipolaires, et tous reposent sur des modèles supposés de manie [31]. Ils consistent en des manipulations pharmacologiques, génétiques ou environnementales [32]. Les manipulations touchant notamment le système dopaminergique - les psychostimulants chez l'homme induisant des symptômes proches des états d'exaltation ou entraînant des décompensations chez les patients bipolaires - sont utilisés pour induire des modèles de manie. La caractéristique principale de ces modèles est d'induire une hyperactivité locomotrice. Utilisée comme un des critères majeurs de modèle de manie, cette caractéristique n'est pourtant pas pathognomonique des états maniaques, et se retrouve fréquemment dans les troubles avec déficit attentionnel et hyperactivité. La locomotion est ainsi évidemment loin d'être suffisante. Ceci nous a conduit à évaluer les biais émotionnels dans des modèles animaux de trouble de l'humeur (données non publiées). Chez l'homme, les biais émotionnels sont le plus souvent étudiés par des stimuli visuels avec des images à tonalités positives, négatives ou neutres ou bien par la reconnaissance d'expressions faciales ambivalentes [33], mais finalement ils concernent toutes les modalités sensorielles [34]. Ainsi, nous avons observé que des patients déprimés bipolaires percevaient les odeurs comme plus déplaisantes en comparaison à des sujets contrôles ou des patients bipolaires normothymique (données non publiées). Ces biais émotionnels olfactifs sont retrouvés également chez des patients unipolaires et semblent régresser avec l'amélioration de l'humeur. Nous avons donc mis au point un test chez la souris pour évaluer les biais d'attribution de valence à des odeurs, les stimuli visuels étant beaucoup plus difficiles à étudier chez les rongeurs. Ce test consiste à exposer des souris à des odeurs de valences naturellement positive et négative, et de mesurer le comportement d'approche ou d'évitement qui en résulte. Nous avons ainsi observé qu'il

existe bien un biais émotionnel négatif dans un modèle de souris présentant un phénotype dépressif induit par administration chronique de corticostérone, les odeurs plaisantes étant perçues comme moins attractive et les odeurs négatives comme plus aversives (données non publiées).

### **Intérêt de tester chez l'animal les biais émotionnels**

Les biais émotionnels étant une composante essentielle des troubles de l'humeur au même titre que la motivation ou de l'activité locomotrice, il est important de pouvoir explorer les mécanismes qui les sous-tendent. Cela s'inscrit dans une approche dimensionnelle prônée par le RDoC programme qui propose d'étudier des dimensions correspondant à des fonctions cérébrales altérées dans les pathologies mentales, plutôt que d'étudier les syndromes dans leur globalité, démarche caduque du fait de leur hétérogénéité [35].

Concernant les biais émotionnels, des données récentes issues de travaux précliniques ont permis de disséquer les mécanismes de l'attribution des valences, indépendamment de la modalité sensorielle du stimulus (pour revue voir [27]). Les afférences sensorielles provenant du thalamus et des cortex sensoriels convergent toutes vers l'amygdale et plus spécifiquement vers son noyau basolatéral (BLA). L'amygdale semble donc jouer un rôle crucial pour déterminer la valeur hédonique d'un stimulus, afin de déclencher le comportement le plus adapté. Dans le passé, l'amygdale était considérée comme le centre de la peur, servant d'alerte pour décoder les situations de danger. En réalité, même si cette structure semble plus sensible pour coder les stimuli négatifs, elle répond également aux stimuli positifs [26]. Ces mécanismes dépendent de l'activation de deux types de neurones génétiquement distincts, dont les uns s'activent en présence de stimuli positifs et les autres avec les stimuli négatifs, l'activation d'une sous-population antagonisant en partie la seconde [36]. Ces deux populations de neurones sont entremêlées au sein de la BLA, bien que certains auteurs décrivent des gradients de densité spécifiques au sein de cette structure [36,37]. De plus, ces neurones ont des aires cérébrales de projection préférentielles distinctes. Ainsi, ceux codant pour les stimuli positifs vont en majorité vers le noyau accumbens (NAc) tandis que ceux décryptant les signaux négatifs projettent vers le noyau central de l'amygdale et l'hippocampe [37–39]. En comparant les animaux présentant un biais émotionnel négatif à des animaux contrôles, nous avons exploré les mécanismes qui le sous-tendent. Confirmant notre hypothèse, il existe bien une activation diminuée des neurones projetant de la BLA vers le NAc, et une augmentation de ceux allant vers le noyau central (données non publiées). Nous sommes en train d'évaluer le rôle causal de ces populations de neurones sur les biais

émotionnels. L'amygdale est une structure très conservée dans l'évolution des espèces, ce qui laisse supposer que les données chez l'animal et les hypothèses étayées par les résultats précliniques vont pouvoir orienter des études cliniques [40].

Conclusion : Bien que décrits depuis l'Antiquité, les troubles bipolaires restent difficiles à diagnostiquer et à traiter. Une meilleure connaissance de leur physiopathologie pourrait aider à identifier des biomarqueurs et développer des traitements plus spécifiques. Malheureusement, la définition reposant sur le critère de l'humeur rend difficile l'utilisation d'approches de recherche translationnelle, et notamment des modèles animaux. Mis à part la mise en évidence d'un mécanisme majeur pouvant rendre compte des troubles de l'humeur, l'intérêt de l'étude des biais émotionnels tient dans la possibilité de tester de nouvelles molécules à visée antidépressive. En effet, des travaux chez l'homme ont montré que des antidépresseurs de type monoaminergiques nécessitent la restauration des biais émotionnels négatifs des patients déprimés pour avoir une amélioration de l'humeur [28]. Ces travaux doivent s'étendre à l'ensemble des molécules antidépressives ayant des mécanismes d'action très différents afin de savoir s'il existe une voie finale commune à tous les antidépresseurs qui passe par la restauration de ces biais émotionnels. Enfin, il est possible de tester en préclinique de potentiels effets dépressogènes de toute nouvelle molécule, par l'induction de biais émotionnels négatifs. A titre d'exemple, le rimodaban, molécule anorexigène, a dû être retiré du marché du fait de son imputabilité dans des gestes suicidaires. Testé plus tard chez l'animal, il apparaît qu'il induisait des comportements liés à un biais émotionnel négatif [41].

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt pour cet article.

Mathilde Bigot reçoit une bourse du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche français et de la fondation Pierre Deniker.

## Références

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64: 543–552. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543
2. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
3. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disorders*. 2008;10: 163–178. doi:https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00561.x
4. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2016;387: 1561–1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X
5. Dargél AA, Saha S, Etain B, Grant R, Azorin J-M, Gard S. Activation Levels, Cardiovascular Risk, and Functional Impairment in Remitted Bipolar Patients: Clinical Relevance of a Dimensional Approach. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2019;88: 45–48.
6. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4: 1–16. doi:10.1038/nrdp.2018.8
7. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2015;17: 1–16. doi:https://doi.org/10.1111/bdi.12271
8. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16: 163–180. doi:https://doi.org/10.1002/wps.20420
9. Henry C, Etain B, Godin O, Dargel AA, Azorin J-M, Gard S, et al. Bipolar patients referred to specialized services of care: Not resistant but impaired by sub-syndromal symptoms. Results from the FACE-BD cohort. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49: 898–905. doi:10.1177/0004867415585582
10. Roux P, Etain B, Cannavo A-S, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J-M, et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Psychological Medicine*. 2018;49: 519–527. doi:10.1017/S0033291718001186
11. Henry C, Godin O, Courtet P, Azorin J-M, Gard S, Bellivier F, et al. Outcomes for bipolar patients assessed in the French expert center network: A 2-year follow-up observational study (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder [FACE-BD]). *Bipolar Disorders*. 2017;19: 651–660. doi:https://doi.org/10.1111/bdi.12539

12. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021;55: 7–117. doi:10.1177/0004867420979353
13. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30: 495–553. doi:10.1177/0269881116636545
14. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disorders*. 2017;19: 575–586. doi:https://doi.org/10.1111/bdi.12543
15. Henry C, Etain B, Mathieu F, Raust A, Vibert J-F, Scott J, et al. A French network of bipolar expert centres: A model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *Journal of Affective Disorders*. 2011;131: 358–363. doi:10.1016/j.jad.2010.11.013
16. Nicholas J, Larsen ME, Proudfoot J, Christensen H. Mobile Apps for Bipolar Disorder: A Systematic Review of Features and Content Quality. *Journal of Medical Internet Research*. 2015;17: e4581. doi:10.2196/jmir.4581
17. Perakslis E, Ginsburg GS. Digital Health—The Need to Assess Benefits, Risks, and Value. *JAMA*. 2020 [cited 19 Mar 2021]. doi:10.1001/jama.2020.22919
18. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013;381: 1654–1662. doi:10.1016/S0140-6736(13)60855-7
19. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*. 2009;373: 234–239. doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6
20. Nurnberger JI, Koller DL, Jung J, Edenberg HJ, Foroud T, Guella I, et al. Identification of Pathways for Bipolar Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2014;71: 657. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.176
21. Aas M, Bellivier F, Bettella F, Henry C, Gard S, Kahn J-P, et al. Childhood maltreatment and polygenic risk in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*. 2020;22: 174–181. doi:https://doi.org/10.1111/bdi.12851
22. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational Influenza and Bipolar Disorder in Adult Offspring. *JAMA Psychiatry*. 2013;70: 677. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.896
23. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry*. 2014;171: 829–843. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13081008
24. Schachter S, Singer J. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*. 1962;69: 379–399. doi:10.1037/h0046234

25. Russell JA. Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychological Review*. 2003;110: 145–172. doi:10.1037/0033-295X.110.1.145
26. Tye KM. Neural Circuit Motifs in Valence Processing. *Neuron*. 2018;100: 436–452. doi:10.1016/j.neuron.2018.10.001
27. Bigot M, Alonso M, Houenou J, Sarrazin S, Dargel AA, Lledo PM, Henry C. An emotional-response model of bipolar disorders integrating recent findings on amygdala circuits. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020; 9.
28. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4: 409–418. doi:10.1016/S2215-0366(17)30015-9
29. Solé E, Garriga M, Valentí M, Vieta E. Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectrums*. 2016. doi:10.1017/S1092852916000869
30. Henry C, Smadja S. Towards a shift in the treatment of bipolar depression? *Bipolar Disorders*. 2020;22: 866–867. doi:https://doi.org/10.1111/bdi.13011
31. Henry C, Bigot M, Masson M, Siopi E, Dargél AA. Modèles animaux de troubles bipolaires : vers de nouvelles perspectives. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2018;176: 200–204. doi:10.1016/j.amp.2017.12.006
32. Cosgrove VE, Kelsoe JR, Suppes T. Toward a Valid Animal Model of Bipolar Disorder: How the Research Domain Criteria Help Bridge the Clinical-Basic Science Divide. *Biological Psychiatry*. 2016;79: 62–70. doi:10.1016/j.biopsych.2015.09.002
33. Leppänen JM. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings: *Current Opinion in Psychiatry*. 2006;19: 34–39. doi:10.1097/01.yco.0000191500.46411.00
34. Parker G, Paterson A, Romano M, Graham R. Altered Sensory Phenomena Experienced in Bipolar Disorder. *AJP*. 2017;174: 1146–1150. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16121379
35. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision Medicine for Psychiatry. *AJP*. 2014;171: 395–397. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14020138
36. Kim J, Pignatelli M, Xu S, Itohara S, Tonegawa S. Antagonistic negative and positive neurons of the basolateral amygdala. *Nat Neurosci*. 2016;19: 1636–1646. doi:10.1038/nn.4414
37. Beyeler A, Chang C-J, Silvestre M, Lévêque C, Namburi P, Wildes CP, et al. Organization of Valence-Encoding and Projection-Defined Neurons in the Basolateral Amygdala. *Cell Reports*. 2018;22: 905–918. doi:10.1016/j.celrep.2017.12.097
38. Namburi P, Beyeler A, Yorozu S, Calhoon GG, Halbert SA, Wichmann R, et al. A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*. 2015;520: 675–678. doi:10.1038/nature14366

39. Beyeler A, Namburi P, Glover GF, Simonnet C, Calhoon GG, Conyers GF, et al. Divergent Routing of Positive and Negative Information from the Amygdala during Memory Retrieval. *Neuron*. 2016;90: 348–361. doi:10.1016/j.neuron.2016.03.004
40. Janak PH, Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*. 2015;517: 284–292. doi:10.1038/nature14188
41. Robinson ESJ. Translational new approaches for investigating mood disorders in rodents and what they may reveal about the underlying neurobiology of major depressive disorder. *Phil Trans R Soc B*. 2018;373: 20170036. doi:10.1098/rstb.2017.0036